Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Cocains bei längerer Darreichung.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT-STRASSBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

VORGELEGT VON

Kurt Levy

Berlin 1913.
Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)
Linienstraße 158.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Strassburg.

Referent: Professor Dr. **Schmiedeberg.**

Die Erscheinungen, die der Cocainismus darbietet, haben zu der sehr verbreiteten Annahme geführt, daß, ähnlich wie beim Morphinismus, bei dauernder Darreichung auch dieses Giftes eine Gewöhnung eintritt. Es ist von Gaben berichtet worden, die weit über die beim Menschen tötliche Gabe hinausgehen und doch von Cocainisten vertragen wurden. Die höchste Gabe ist wohl von Heimann (1) mitgeteilt worden, bei der 8 g täglich erst bei öfterer Wiederholung zum Tode geführt haben. Diese Anschauung von der Gewöhnung an Cocain findet sich in den meisten Berichten über Cocainisten sowie in dem Thema einer Preisarbeit an der Berliner Universität, die den Anlaß zu dieser Arbeit gegeben hat. Es wurde darin gefordert, „experimentelle Untersuchungen über Gewöhnung an Cocain anzustellen".

In der damals preisgekrönten Arbeit von Grode (2) wurde gezeigt, daß diese Gewöhnung an Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden nicht eintritt, vielmehr bei einigen dieser Tiere eine größere Intoleranz gegen das Gift zustande kommt.

Die folgenden Versuche sind von mir zum Teil zur selben Zeit wie die von Grode, aber unabhängig von diesem, in der psychiatrischen Klinik zu Berlin unter Leitung von Geheimrat Professor Dr. Ziehen angestellt worden und haben bei etwas anderer Versuchsanordnung ganz ähnliche Resultate gegeben.

Ich behandelte zunächst zwei Kaninchen mit relativ geringen Gaben, nämlich 10 und 5 mg täglich pro kg Tier. Die Beibringung des Cocains erfolgte durch subkutane Injektion, und zwar in zwei oder drei Portionen mit Zwischenzeiten von 20 Minuten. In den ersten Tagen bemerkte ich keine Wirkung auf die Tiere. Ich steigerte dann die Gabe täglich oder jeden 3. Tag zunächst um 2 oder 1 mg pro kg, ohne aber in der nächsten Zeit eine Wirkung beobachten zu können. Nach einigen Wochen sah ich dann eine gewisse Unruhe bei den Tieren und auch einen wachsenden Widerwillen gegen diese Behandlung. Ich versuchte dann die Tiere nach der Einspritzung zu füttern, sie zeigten aber, trotzdem die letzte regelmäßige Fütterung unterblieben war, keinen Hunger. Ihr Ernährungszustand blieb gut. Das eine, noch nicht ausgewachsene Kaninchen, ein Bock, nahm an Gewicht stark zu, mehr als seine nichtbehandelten Altersgenossen, die allerdings alle Weibchen waren. Nach einem Monat aber, als ich bei dem einen Kaninchen auf eine Gabe von täglich 0,045 g pro kg gekommen war, bemerkte ich eine starke Schwäche in den Vorderpfoten, die nach der Seite auswichen, sodaß das Tier nicht mehr in gewöhnlicher Weise stehen konnte. Diese Schwäche ging dann ca. 20 Minuten nach der letzten Einspritzung zurück. Am nächsten Tage, an dem ich die Dosis nicht gesteigert hatte, beobachtete ich einen schwachen Krampfanfall, der sich einen Tag darauf stärker wiederholte. Der Krampfanfall, den ich dann noch sehr häufig zu beobachten Gelegenheit hatte, war ein typisch epileptiformer. Erst kam ein schweres Exzitationsstadium, dann die Schwäche in den Beinen. Das Tier schwankte mehrere Male hin und her, fiel dann auf eine Seite und streckte die Extremitäten in toni-

schem Krampfe von sich. Dieser dauerte ebenso wie ein typischer Opistotonus ½ bis 2 Minuten; an diesen schloß sich ein klonischer Krampf an. Dann warf sich das Tier auf die andere Seite und dieselben Erscheinungen wiederholten sich. Dieser Krampf dauerte 5 bis 10 Minuten, worauf sich das Tier nach weiteren 10 Minuten erholte. Nach einigen Tagen erfolgte dann kein Krampf mehr, und ich konnte die Gabe weiter steigern, worauf dann prompt wieder ein Krampf eintrat. Ich glaubte danach annehmen zu dürfen, daß eine gewisse Gewöhnung eingetreten sei. Eine Wägung des Tieres ergab aber 8 Wochen nach dem ersten Krampfanfall, daß das Gewicht verhältnismäßig mehr gestiegen war, als ich die Dosis gesteigert hatte. Dann steigerte ich trotz der Krämpfe die Gabe bis auf täglich 0,075 g pro kg, bei welcher Dosis das Tier meist nach der zweiten Einspritzung, manchmal schon nach der ersten, selten erst nach der dritten, die Krämpfe bekam. Wenn die Krämpfe nach der ersten oder zweiten Einspritzung eintraten, wiederholten sie sich nach der folgenden.

Genau dieselben Erscheinungen sah ich bei dem anderen Kaninchen. Als ich bei diesem auf eine Gabe von 0,04 g pro kg täglich gekommen war, bekam es dieselben Krämpfe, die sich auch, ohne daß ich weiter steigerte, immer wiederholten.

Jetzt fing ich ein neues Tier zu behandeln an; ich begann mit 0,05 g pro kg täglich in zwei Portionen; das Tier vertrug die Gabe ohne besondere Allgemeinerscheinungen. Ich steigerte dann jeden zweiten Tag um 5 mg pro kg; erst bei 0,075 täglich traten die Krämpfe ein, die sich auch in der Folge immer wiederholten, außer wenn ich zwischen den beiden Einspritzungen eine bedeutend längere Zeit verstreichen ließ. Als ich dann, immer mit einigen Tagen Pause,

weiter steigerte, trat bei einer Gabe von 0,095, auf der ich das Tier schon einige Tage gehalten hatte, der Tod wahrscheinlich aus anderen Ursachen ein.

Nach diesen Beobachtungen mußte ich auf den Gedanken kommen, daß gar keine Gewöhnung an Cocain bei den Tieren eingetreten war, besonders da ich in der Literatur als sicher krampfmachende Gabe erst ca. 0,1 g pro kg angegeben gefunden habe. Davon ausgehend, behandelte ich jetzt ein Tier von Anfang an mit 0,10 g pro kg in drei Portionen geteilt. Danach war am ersten und auch am zweiten Tage außer einer starken Unruhe nichts zu bemerken. Am 3. Tage zeigte sich die schon oben erwähnte Schwäche der Extremitäten. Am nächsten Tage traten nach der 2. Einspritzung, d. h. nach zusammen 0,066 g, die Krämpfe ein. Nach einigen Tagen ließ ich dann die 3. Einspritzung weg, so daß das Kaninchen nur noch 0,066 g pro kg täglich bekam. Die Krämpfe traten regelmäßig ein, nach einigen Tagen schon nach der 1. Einspritzung, also nach 0,033 g. Mit dieser Gabe behandelte ich das Tier jetzt wieder einige Tage, während deren die Krämpfe nach wie vor eintraten, mitunter sogar so heftig, daß ich kaum dachte, daß sich das Tier wieder erholen würde. Jetzt verkleinerte ich die Gabe weiter um 5 mg pro kg, so daß das Tier jetzt nur noch 0,028 g pro kg bekam; eine Menge, bei der man bei einem normalen Kaninchen überhaupt keine oder nur die allergeringsten Allgemeinerscheinungen wahrnehmen könnte. Trotz dieser geringen Dosis bekam das Tier eine Woche lang jedesmal ganz prompt die oben beschriebenen epileptiformen Krämpfe, die manchmal $^3/_4$ Stunden anhielten.

Ich ging jetzt auch mit dem ersten Tier, welches bei einem Gewicht von 1600 g 0,12 g, das ist 0,075

pro kg, erhielt, mit der Gabe herunter und kam, nachdem ich einige Tage 0,08 gegeben hatte, auf 0,04 g, d. i. nur 0,025 g pro kg täglich, wobei es prompt die Krämpfe bekam.

Ein neues Kaninchen, das ich mit 0,04 g pro kg täglich in einer Einspritzung behandelte, bekam am 3. Tage die Krämpfe, die sich an den nächsten 4 Tagen wiederholten.

Jetzt machte ich eine Pause von 10 Tagen, nach der ich die beiden zuletzt in Behandlung genommenen Kaninchen wieder mit der zuletzt gegebenen Dosis von 0,028 bzw. 0,04 pro kg behandelte. Nach dieser Dosis bekamen die Tiere eine starke Unruhe, aus der aber zunächst kein Krampf hervorging. Nachdem ich ca. 20 Minuten gewartet hatte, in denen die Tiere wohl den Eindruck machten, daß sie die Krämpfe bekommen könnten, ohne daß es dazu kam, gab ich jedem noch 0,02 g, d. h. ein Drittel der vorher angewandten Dosis. Bei dem einen, kleineren Tiere erzeugte diese nachträgliche Gabe, noch während ich es in der Hand hatte, einen starken tonisch-klonischen Krampf, während man bei dem größeren noch ca. 15 Minuten darauf warten mußte. Jedenfalls aber genügte diese kleine nachträgliche Gabe, die mit der ersten zusammen bei den beiden Tieren ohne Vorbehandlung noch kaum merkbare Erscheinungen hervorgerufen hätte, um schwere Krämpfe hervorzurufen. — Bei dem größeren Tiere betrug die Gesamtmenge 0,038 pro kg, während es zuerst 0,10 g gut vertragen hatte.

Nun wollte ich auch für kleine Gaben die Gewöhnungsbedingungen feststellen, namentlich, ob bei den behandelten Kaninchen eine therapeutische Dosis noch Einfluß haben könnte. Da sich einer einfacheren Versuchsanordnung bei diesen Tieren große Schwierig-

keiten entgegenstellen, griff ich auf Versuche zurück, die Tumas (3) 1886 veröffentlicht hat. Er hat festgestellt, daß bei Hunden die Reizbarkeit der psychomotorischen Hirnzentren durch Aufträufeln einer Cocainlösung herabgesetzt wird. Ich wollte nun diese Herabsetzung der Reizbarkeit bei meinen mit Cocain vorbehandelten Kaninchen mit der eines normalen Kaninchens vergleichen.

Dazu trepanierte ich zunächst in Äthernarkose ein normales Tier, an dessen linker Großhirnrinde ich mir das Zentrum für das Vorderbein heraussuchte und reizte. Als niedrigsten Reiz, der bei dem benutzten Duboisschen Schlittenapparat genügte, um eine Zuckung zu erzeugen, stellte ich 8 cm Spulenabstand fest; ich tropfte nun einige Tropfen einer 1proz. Cocainlösung auf die freigelegte Hemisphäre, erhielt aber in den 10 darauf folgenden Minuten, in denen ich das Auftropfen noch einmal wiederholte, keine Herabsetzung. Bei dem Auftropfen einer 4, 8 und 20proz. Lösung erhielt ich nach je 5 Minuten eine Herabsetzung von 1, bzw. 1 und $1^1/_2$ cm, die dann nach 10 Minuten immer wieder auf 1 bis 2 mm unter die vorhergehende Reizschwelle zurückging.

Dann trepanierte ich ein $5^1/_2$ Monate vorbehandeltes Kaninchen, mit dem ich meine Versuche angefangen habe, und benutzte dieselbe Versuchsanordnung. Zunächst fiel mir bei dem Kaninchen ebenso wie bei einem anderen vorbehandelten, bei dem ich durch schlechte Versuchsanordnung keine brauchbaren Resultate erhalten hatte, die bedeutend größere Reizbarkeit auf. Mit vollkommen eingetauchtem Tauchelement, mit dem ich bei dem unbehandelten Tiere 8 cm Spulenabstand für den Minimalreiz erhielt, reichte der Schlitten bei den behandelten Tieren nicht aus, um die Stromstärke genügend

zu verkleinern, und ich brauchte, um einen Spulenabstand von 7 cm zu erzielen, das Element nur einige Zentimeter einzutauchen. Bei dem Tiere, bei dem ich exakte Resultate erhielt, gestaltete sich der Versuch folgendermaßen:

geringster Reiz

ohne Cocain			7 cm
mit 1proz. Cocain . . .	nach	5 Min.	$6^1/_2$ -
		10 -	7 -
mit 4proz. Cocain . . .	nach	3 -	$6^1/_2$ -
		7 -	5 -
		10 -	$4^1/_2$ -
		15 -	$5^1/_2$ -
		20 -	$6^1/_2$ -
mit 20proz. Cocain . . .	nach	3 -	$5^1/_2$ -
		6 -	Krampf
		15 -	$6^1/_4$ cm

Nach nochmaliger Aufträufelung von 20proz. Cocainlösung trat nach 3 Minuten wieder ein Krampfanfall besonders der rechten Seite, doch unter Beteiligung der linken ein, so daß die Reizung keine von den Krämpfen deutlich zu unterscheidende Folgen mehr hatte. Der Krampf wurde durch verstärkte Äthernarkose unterdrückt, jedoch die Reizerscheinungen, die folgten, waren natürlich auch durch den Äther mehr herabgesetzt, so daß die Resultate nicht verwertbar sind. Da ich von diesen Versuchen nur einen angestellt habe — je ein unbehandeltes und behandeltes Tier starb in der Narkose —, kann ich daraus allein natürlich nicht den sicheren Schluß ziehen, der jedoch der wahrscheinlichere bleibt, daß die Empfindlichkeit für das Cocain auch in diesen kleinen Gaben gewachsen ist; jedoch scheint er mir berechtigt, wenn man die anderen Versuche daneben

hält; das eine steht jedenfalls ganz zweifellos fest, daß die Empfindlichkeit nicht herabgesetzt ist.

Im Winter 1912 setzte ich die Versuche im Institut für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg unter der Leitung von Herrn Professor Schmiedeberg an Hunden fort, und fand auch bei diesen Tieren dieselben Erscheinungen, allerdings nicht in ganz so ausgesprochenem Maße.

Einem Hunde von 8 kg Gewicht wurden täglich 0,05 g, also 6 mg pro kg Körpergewicht, injiziert. An dem ersten Tage sah man nur eine geringe Apathie, nach 3 Tagen suchende Bewegungen des Kopfes, nach 2 Wochen Schwächezustände (der Hund legte sich mit gespreizten Beinen auf den Bauch) mit Zwangsbewegungen des ganzen Körpers und sehr starker Reflexerregbarkeit. Später, nach ca. 4 Wochen, war die Schwäche nicht mehr das hervorstechendste Symptom, sondern die Erregung, die sich in stereotypen Hüpfbewegungen und noch stärkerer Reflexerregbarkeit äußerte. Dann machte ich, wie bei den letzten Kaninchen, eine Pause von 3 Wochen, wonach ich bei derselben Dosis am ersten Tage fast, am 2. Tage ganz dieselben Erscheinungen wie vor der Pause erhielt. Die Erscheinungen steigerten sich noch zu Krämpfen der Extremitäten. Hier wurde der Versuch abgebrochen.

Ein zweiter Hund zeigte dasselbe Bild.

Wenn man diese Versuche mit denen von Anrep (4) vergleicht, so findet man, daß bei diesen Hunden alle Stadien der Cocainvergiftung, die Anrep durch Einspritzung von 0,005 bis 0,02 g pro kg erzeugt hat, mit Gaben von 0,006 g pro kg hintereinander hervorgerufen worden sind.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß eine dauernde Behandlung mit Cocain bei Kaninchen und

Hunden keine Gewöhnung im Sinne einer größeren Toleranz gegen das Gift hervorruft, sondern im Gegenteil eine gesteigerte Empfänglichkeit. Diese Abnahme der Toleranz kann nicht hervorgerufen sein durch Kumulierung des Alkaloids im Organismus. Denn sowohl die Wirkung wie der Abbau des Kokains erfolgen sehr rasch, wie durch die Versuche von Wiechowski (5) bewiesen worden ist. Außerdem habe ich meine Versuchstiere mit einer so geringen Gabe wochenlang behandelt, daß eine Kumulierung nicht eintreten konnte, und habe dabei die schwersten Erscheinungen beobachtet. Ich habe bei den Kaninchen eine zehntägige, bei einem Hunde eine dreiwöchige Pause in der Behandlung eintreten lassen und danach mit derselben geringen Gabe fast dieselben schweren Vergiftungserscheinungen wie vor der Pause hervorgerufen. Von einer Kumulierung, wie sie Grode für wahrscheinlich hält, kann man also kaum reden.

Angeregt durch die Arbeit von Faust (6), der nachgewiesen hat, daß die Gewöhnung an Morphin durch einen schnelleren Abbau desselben im Körper geschieht, stellte ich dann Versuche an einem Hunde an, um etwaige Veränderungen der Ausscheidung des Cocains bei längerer Darreichung desselben festzustellen. Ich verwandte dazu die von Wiechowski angewandte Methode.

Es wurden dem dazu benutzten Hunde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 mal 0,05 g Cocainum hydrochloricum eingespritzt, der Urin dieser Tage und des nächsten Tages, an dem kein Kokain gegeben wurde, gesammelt und untersucht. Am nächsten Tage wieder eingespritzt.

Die Untersuchung geschah folgendermaßen: Der Harn wurde mit Bleiessig gefällt und filtriert, das

überschüssige Blei im Filtrat durch $H_2(H_2)S$ gefällt. Die Flüssigkeit wieder abfiltriert, der überschüssige H_2S durch einen Luftstrom entfernt. Die jetzt erhaltene Flüssigkeit wurde etwas eingedampft, blieb aber noch dünnflüssig; sie wurde dann durch Soda schwach alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt; die Benzollösung wurde mit schwefelsäurehaltigem Wasser geschüttelt, welches dann wieder alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt wurde. Der Äther verdunstete bei Zimmertemperatur; der Rückstand, der nach Wiechowskis Untersuchungen reines Kokain darstellt, wurde mit 15 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure aufgenommen, mit Mayerschem Reagens ausgefällt, und die verbrauchte Menge Salzsäure durch $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge mit Methylorange als Indikator austitriert. Die eingespritzte Menge betrug 200 mg Coc. hydr. = 180 mg. Coc. pur. Die gefundenen Resultate waren folgende:

Harn vom	Gefundene Menge in mg	in Prozenten
10. II.—12. II.	8,1	4,4
13. II.—15. II.	nicht untersucht	
17. II.—19. II.	5,4	3
20. II.—22. II.	5	2,8
24. II.—26. II.	nicht untersucht	
27. II.— 1. III.	5,4	3

Diese Zahlen sind ungefähr identisch mit den von Wiechowsky angegebenen. Ihre Differenz liegt innerhalb der Fehlergrenzen, so daß man sagen muß, daß sich die Ausscheidung des Cocains bei längerer Darreichung nicht verändert.

Neben den körperlichen Erscheinungen zeigten die Hunde noch für die Auffassung des menschlichen Cocainismus sehr interessante psychische Erschei-

nungen, die im Gegensatz zu den bei den Kaninchen beobachteten standen. Trotz der zweifellos verminderten Toleranz gegen das Gift, nach der man doch annehmen müßte, daß sich die Tiere gegen die Behandlung sträuben würden, ließen sich die Hunde, die zuerst von einem Diener gehalten werden mußten, nach etwa 10 Einspritzungen diese nicht nur ruhig gefallen, sondern empfingen mich schon immer mit einem freudigen Bellen; wenn ich die Einspritzung etwas später machte oder die Tiere im Käfig warten ließ, während ich dabei war, waren sie so lange unruhig, bis ich sie herausnahm, um ihnen ihre gewöhnliche Einspritzung zu machen Ich entnehme daraus, daß die Hunde trotz der schwereren Erscheinungen doch quasi zu Cocainisten geworden sind. Die verminderte Toleranz scheint danach eine psychische Gewöhnung nicht auszuschließen. Daraus wäre dann der Schluß zu ziehen, daß durch die Existenz des Cocainismus allein noch nicht bewiesen wird, daß beim Menschen die Verhältnisse anders liegen als bei den Tieren, an denen Versuche angestellt worden sind.

Nun sind aber Angaben über enorm hohe Gaben, die von Cocainisten vertragen wurden, vorhanden. Diese Angaben über so hohe Dosen sind aber nicht sehr reichlich. Cocainisten, die bis zu 2 g täglich genommen, haben findet man ja viele; aber wenn man an den Patienten von Ricci (7) denkt, der, ohne je vorher Cocain bekommen zu haben 1,25 g in einer Dosis subkutan vertragen hat, so sind diese Gaben gar nicht so hoch. In den wenigen Fällen, die über 2 g hinausgegangen sind, kann man ganz gut an eine individuelle Widerstandsfähigkeit glauben. Denn wenn man bedenkt, daß von sehr kleinen Gaben, die noch lange nicht die Maximaldosis erreichen, schon schwere Vergiftungen vorgekommen

sind — eine genaue Zusammenstellung aller veröffentlichten akuten Cocainvergiftungen gibt Weigand (8) —, so kann man annehmen, daß ebenso, wie es eine abnorme Intoleranz gegen Cocain gibt, es auch eine abnorme Toleranz geben kann. Daß gerade Menschen, die Cocain in größeren Mengen vertragen, Cocainisten werden, ist wohl weiter nicht sonderbar.

Ein Argument dafür, daß eine Gewöhnung an Kokain im Sinne der Morphiumgewöhnung nicht eintritt, ist auch das vollkommene Fehlen von körperlichen Abstinenzerscheinungen, wie sie die Morphiumentziehung so außerordentlich schwierig machen. Die einzige unangenehme Folge der Cocainentziehung, die Schlafsucht, kann man nicht als eine Abstinenzerscheinung auffassen. Es ist eben eine unmittelbare Folge der Schwächung des Organismus durch Cocain, dessen längerer Gebrauch immer wieder Schlaflosigkeit hervorgerufen hat.

Zur Klärung dieser Frage versuchte ich Originalkrankengeschichten von Cocainisten aus der Anstalt des Herrn Sanitätsrats Edel zu Charlottenburg zu benutzen, die mir von dem leitenden Arzt, Herrn Dr. Max Edel, in liebenswürdigster Weise überlassen wurden. In 12 dieser Krankengeschichten waren die genauen Gaben angegeben, in den übrigen schienen sie mir geringer zu sein als in diesen. Von den dort angegebenen Gaben gingen nur 2 über 2 g pro die hinaus. Die meisten hielten sich unter 1 g täglich. Trotzdem waren in der Mehrzahl dieser Fälle die bei Cocainismus beobachteten psychischen Erscheinungen, besonders die akute Paranoia, stark ausgesprochen. Von den beiden Fällen mit größeren Gaben hatte der eine von Heimann (1) beschriebene Fall 4—8 g täglich genommen und war in einem

epileptiformen Anfall gestorben. Der andere war seit 2—3 Jahren Cocainist, hatte im ersten Jahre täglich 5 g Cocain genommen, vor der Aufnahme nahm er nur 0,8 g. Er hatte während der Zeit niemals eine Entziehungskur durchgemacht. Es ist nun naheliegend, daß ein Mensch, der seit 3 Jahren Cocainist ist und sich schon selbst auf eine relativ geringe Dosis heruntergebracht hat, sich nicht in Behandlung begeben würde, wenn er nicht gerade jetzt besonders starke Beschwerden von seinem Leiden hätte. Leider war in der Krankengeschichte nicht mitgeteilt, ob er mit den 5 g täglich gleich angefangen hatte.

Nach diesen Ausführungen halte ich es nicht für notwendig anzunehmen, daß die Verhältnisse am Menschen anders liegen als bei den behandelten Versuchstieren. Einer Untersuchung am Patienten stellt sich der Umstand entgegen, daß der Cocainismus in Deutschland so sehr selten geworden ist. Bei dem jetzt in Paris wieder grassierenden Cocainismus wäre es dort schon eher möglich, zu abschließenden Resultaten zu kommen.

Zusammenfassung.

Versuche mit längerer Darreichung von Kokain an Kaninchen und Hunden haben ergeben, daß eine physische Gewöhnung an Cocain nicht eintritt, dagegen eine psychische bei Hunden. Diese Resultate nicht auch auf den Menschen zu übertragen, liegt bis jetzt kein Grund vor.

Die Ausscheidung des Cocains bei Hunden verändert sich bei längerer Darreichung nicht.

Zum Schluß möchte ich noch Herrn Geheimrat Ziehen und Herrn Professor Schmiedeberg für die Überlassung ihrer Laboratorien und dem letzteren sowie seinem Assisten Herrn Dr. Krol für die Unterstützung bei meiner Arbeit meinen ergebenen Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Heimann, Deutsche med. Wochenschr. 1887, S. 232.
2. Grode, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 67, S. 172.
3. Tumas, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 22, S. 107.
4. Anrep, Pflügers Archiv 21, S. 38.
5. Wiechowski, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 46, S. 255.
6. Faust, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 44, S. 217.
7. Ricci, Deutsche med. Wochenschr. 1887, S. 894.
8. Weigand, Dissertation, Berlin 1897.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit „Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Kokains bei längerer Darreichung", Kurt Levy, wurde in Pankow-Berlin am 31. Mai 1889 als Sohn des Oberlehrers an der Berliner Baugewerkschule, Dr. phil. Leopold Levy, geboren. Seine Schulbildung erhielt er auf dem Kgl. Französischen Gymnasium zu Berlin, wo er Ostern 1908 die Reifeprüfung bestand. Dann studierte er in Berlin Medizin, wo er nach dem 5. Semester (November 1910) die ärztliche Vorprüfung bestand und danach noch 2 Semester blieb.

In Berlin hörte er die Vorlesungen der Herren Professoren und Dozenten:

Bartels, Brugsch, Fischer, Franz, Gabriel, Hertwig, Hildebrand, Jacobsohn, Kopsch, Kraus, Lesser, Lewin, Liepmann, Nicolai, Orth, Riehl, Rothmann, Rubner, Salkowski, Schwendener, Simmel, Straßmann, Strauß, Waldeyer, Weber, v. Wilamowitz-Möllendorf, Wölfflin, Ziehen.

Von Berlin ging er zum Wintersemester 1911/12 nach Straßburg, wo er bis Ostern 1913 studierte. Hier hörte er die Vorlesungen der Herren Professoren:

Bayer, Cahn, Chiari, Czerny, Fehling, Hertel, Ledderhose, Madelung, Manasse, Erich Meyer, Schmiedeberg, Uhlenhuth, Weidenreich, Wenckebach, Wolff, Wollenberg.

Die ärztliche Prüfung bestand er am 4. Juni 1913.